Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

72

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claudine SAMBOURG née LAREDO

LE 8 MAI 1943 A DEUIL-LA-BARRE (95)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU POIDS DE NAISSANCE INFLUENCE DE LA PARITE, DE L'AGE DE LA MERE, DU DIABETE ET DE L'OBESITE.

PRESIDENT : MONSIEUR LOUIS AUQUIER, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP
8, rue Dante-PARIS Ve

Année 1972 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claudine SAMBOURG née LAREDO

LE 8 MAI 1943 A DEUIL-LA-BARRE (95)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

Préseniée et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU POIDS DE NAISSANCE INFLUENCE DE LA PARITE, DE L'AGE DE LA MERE, DU DIABETE ET DE L'OBESITE.

PRESIDENT : MONSIEUR LOUIS AUQUIER, PROFESSEUR.

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante-PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A mon Frère

A mon Mari

A ma Famille

A mes amis

A Tes Parents

A mon Frère

A mon Ecrit

A ma Famille

A tes amis

A Monsieur le Professeur Louis AUQUIER

Qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de respectueuse gratitude
et très profond respect.

A Monsieur le Professeur Louis AUDUIER

Qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de respectueuse gratitude
et très profond respect.

A Monsieur le Docteur LUBETZKI Jean

Maître de Conférence Agrégé à l'UER Paris Ouest

Médecin de l'Hôpital Ambroise Paré

qui nous a confié le sujet de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LUBETZKI Jean

Maître de Conférences Agrégé à l'UFR Paris Ouest

Médecin de l'Hôpital Ambroise Paré

qui nous a confié le sujet de cette
thèse.

En témoignage de ma reconnaissance et
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur AZERAD Elie

Professeur à la Faculté de Médecine,

Médecin honoraire des Hôpitaux de Paris

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'enseignement vivant et dirigé qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Docteur DUPREY Jacques

Chef de Clinique à la Faculté

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Avec l'expression de ma plus vive reconnaissance, ainsi que de ma sincère gratitude pour toute l'aide qu'il m'a apportée.

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri NAHUM

Electroradiologiste de l'Hôpital Beaujon

En témoignage de ma respectueuse gratitude
et mon profond respect pour l'enseignement
qu'il nous prodigue.

A mes Maîtres d'Externat :

Professeur E. AZERAD

Docteur F. LAZARD

Docteur Y. BOURBIAL

Docteur J. GUILLEN

Professeur Agrégé J. LUBETKZI

Professeur Agrégé NAHUM

I N T R O D U C T I O N

Il y a longtemps déjà que l'on s'est interrogé sur la signification du poids de naissance d'un nouveau né.

C'est surtout en fonction d'un trouble du métabolisme glucidique et donc du risque diabétique que la notion du poids néonatal a très vite paru intéressante.

On a remarqué en effet qu'entre excès pondéral et diabète maternel, existe une certaine relation, certes non absolue, mais suffisamment fréquente, pour avoir une réelle signification.

De nombreux auteurs se sont penchés sur le problème (MILLER, 1956 (26), FARQHUAR, 1959 (2), GELLIS et HSIA, 1959 (15), OSLER, 1961 (29), PEEL et OAKLEY (32), PEDERSEN, 1964 (30), HUBELL, MUIRHEAD et DRORBANG (1965 - 19), DRISCOLL 1960 (10), FEE et VEIL (12)).

Ils s'accordent pour conclure que l'enfant de mère diabétique a en moyenne 550 grammes et 1,5 centimètre de plus que la normale. Compte tenu du fait que ces enfants naissent trois à cinq semaines avant terme, leur maturité ne correspond pas à leur poids, mais à un poids plus bas.

Des constatations analogues ont été faites chez les femmes prédiabétiques - ou diabétiques latentes: On s'aperçoit qu'une des traits le plus caractéristique est le mieux défini du prédiabète est la macrosomie foetale.

(BIX, 1933 (14), SKIPPER 1933, ALLEN 1939, MILLER 1945 (26), KRISS et BUTCHER 1948 (22), JACKSON 1952 (20), PIRART 1955 (33), HABGARD 1958 (17), PIKE 1962 (36), MALINS et FITZGERALD 1965 (24)

Les résultats de ces différents auteurs, s'ils vont dans le même sens diffèrent un peu selon les échantillons employés et certains facteurs : notamment l'âge de la mère au moment des grossesses et l'obésité.

Il devient ainsi possible devant un nouveau né de poids élevé, et surtout lorsque de telles naissances se répètent chez une même femme, d'envisager

la possibilité de l'éclosion dans l'avenir d'un diabète maternel.

Parallèlement au progrès de nos connaissances sur le diabète, l'obésité a été elle aussi mieux connue, mieux comprise, en particulier dans ses relations avec les troubles du métabolisme hydrocarboné et donc avec le diabète.

Il est vraisemblable que l'état diabétique ou prédiabétique n'est pas le seul facteur de macrosomie foetale. Multiples sont en effet les éléments susceptibles d'intervenir dans le poids de naissance d'un nouveau-né.

Parmi eux, on peut retenir :

- le diabète ou la tendance au diabète,
- l'obésité ou la tendance à l'obésité
- l'âge de la mère,
- la parité, les fausses couches
- le poids de la mère avant les grossesses,
- la prise de poids pendant les grossesses,
- le poids après les accouchements,
- la notion de diabète familial.

Ces facteurs étant diversement intriqués.

La multiplicité de ces facteurs, rend le problème difficile à aborder et encore plus à résoudre. Les enquêtes doivent être très étendues afin que soit compensées dans les comparaisons de moyenne les inconvénients des dispersions dues à la variabilité biologique dans chaque échantillon.

Sur le conseil de notre maître le Professeur Agrégé J. LUBETZKI, et sous la direction du Docteur J. BUPREY nous avons entrepris un travail dont le but, au moyen d'une étude statistique, est de faire la part de certains de ces facteurs.

oOo

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

Notre étude a été faite dans le service du Professeur Agrégé LUBETZKI à l'hôpital Ambroise PARE a BOULOGNE SUR SEINE. Tous les dossiers de femmes ayant eu des enfants ont été colligés. Seuls ont été retenus, ceux portant les renseignements nécessaires.

Notre étude est rétrospective, ce qui explique pourquoi nous ne disposons souvent que de données approximatives. Cela a pu modifier la précision des résultats.

Nous avons retenu 667 dossiers de patientes ayant consultées, à la policlinique de l'hôpital AMBROISE PARE entre Mai 1969 et Novembre 1970, et se répartissant ainsi figure 1 :

1 - 206 femmes ni diabétiques ni obèses,

2 - 250 femmes obèses non diabétiques,

3 - 45 femmes diabétiques non obèses,

4 - 166 femmes obèses diabétiques

Ce qui représente figure 2 :

1 - 285 enfants de femmes ni diabétiques ni obèses,

2 - 380 enfants de femmes obèses non diabétiques,

3 - 75 enfants de femmes diabétiques non obèses,

4 - 213 enfants de femmes obèses diabétiques.

Soit 953 enfants au total.

Les renseignements dont nous disposons comportent généralement :

- le nombre d'enfants, leur date de naissance, leurs poids de naissance, souvent approximatif, la prématurité éventuelle est théoriquement notée.

- l'âge de la mère lors des accouchements,

- la surcharge pondérale maximale de la femme au cours de sa vie, exprimée en pourcentage du poids théorique calculé selon la formule de LORENZ.

- DEFINITION DES GROUPES

Ont été considérées comme diabétiques les femmes dont la glycémie à jeun est supérieure à 1,50 g/l, ou dont l'épreuve d'hyperglycémie provoquée après ingestion de 50 g. de glucose est de type diabétique, selon les critères de CONN.

- Glycémie supérieure à 1,60 g/l à la première heure,
- Glycémie supérieure à 1,40 g/l à 1 heure 30 et supérieure à 1,20 g/l à la 2e heure.

Nous avons considéré comme courbes diabétiques, celles dont les trois points étaient tous trois au dessus des critères de CONN. Excluant de ce cadre les courbes ou un ou deux des points sont au dessus des critères, le ou les autres étant au dessous

Ont été considérées comme obèses, les femmes dont le poids maximum atteint au cours de leur vie, quelque soit le poids au moment de la consultation dans le service, a dépassé d'au moins 15 % le poids théorique calculé d'après la formule de LORENZ :

$$P = T - \frac{T - 150}{4}$$

La définition du groupe des femmes normales et diabétiques obèses découle des critères précédents.

On a ainsi classé les dossiers en quatre groupes :

- femmes normales,
- femmes diabétiques
- femmes obèses,
- femmes diabétiques obèses

Dans chacun des quatre groupes, on a recherché les corrélations globales entre :

- poids de naissance et parité,
- poids de naissance et âge de la mère au moment de l'accouchement,
- âge et parité.

A partir de ces corrélations globales on a calculé les "corrélations partielles" - c'est-à-dire des corrélations entre les facteurs pris deux à deux le troisième étant considéré comme constant.

Une méthode mathématique permet de le faire (SCHWARTZ Daniel : "Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes").

$$r_{x\,y,z} = \frac{r_{xy} - r_{xz} \cdot r_{yz}}{\sqrt{(1 - r_{xz}^2)(1 - r_{yz}^2)}}$$

$$r_{y\,z,\,x} = \frac{r_{yz} - r_{yx} \cdot r_{z\,x}}{\sqrt{(1 - r_{yx}^2)(1 - r_{xz}^2)}}$$

$$r_{xz,\,y} = \frac{r_{xz} - r_{yz} \cdot r_{xy}}{\sqrt{(1 - r_{yz}^2)(1 - r_{xy}^2)}}$$

On a ensuite comparé au moyen du test t, de STUDENT et pour chaque niveau de parité, le poids de naissance entre femmes :

- normales et diabétiques,
- normales et obèses,
- normales et diabétiques obèses,
- obèses et diabétiques
- obèses et diabétiques obèses
- diabétiques et diabétiques obèses.

oOo

CRITIQUE DES METHODES EMPLOYEES

- PROBLEME GENERAL

Il est à noter que le chiffre de femmes normales paraît au premier abord relativement peu important, par rapport à celui des femmes diabétiques, même si l'on tient compte de la spécialisation en nutrition endocrinologie de la consultation de médecine de l'hôpital AMBROISE PARE.

Ainsi, cette relative rareté des femmes normales s'explique par le fait que nous avons dû éliminer un certain nombre de dossiers ne comportant pas de notions suffisamment précises sur le poids de naissance des enfants, alors que celui-ci était noté de façon beaucoup plus systématique chez les femmes diabétiques et/ou obèses.

D'autre part certaines données manquent fatalement, notamment la prématurité qui est exceptionnellement notée dans les dossiers.

Certains renseignements sont imprécis : par exemple chez les femmes âgées ou ayant eu de nombreux enfants, les poids de naissance sont sans doute approximatifs.

Cela n'empêche pas l'étude statistique, mais les imprécisions ont pour effet de majorer dans chaque catégorie la "variance". Elles risquent donc de masquer, ou du moins de diminuer la significativité des différences entre groupes - ainsi que des corrélations entre poids de naissance et autres facteurs.

Au point de vue statistique, ce type d'étude rétrospective risque donc de méconnaître des différences ou des corrélations existantes.

Il pêche donc par "manque de puissance", mais en aucune façon il ne risque d'aboutir à des conclusions erronnées.

- PROBLEME DE L'OBESITE

On ne dispose pas du poids des femmes au moment de la naissance de chaque enfant. Beaucoup n'ont été vues pour la première fois que longtemps après leurs grossesses.

Dans les dossiers figurent comme un critère de l'obésité, le poids lors de chaque consultation ou hospitalisation et le poids maximum atteint dans le courant de l'existence.

Dans certains cas, ce maximum a été antérieur à l'une ou à plusieurs des grossesses - Plus souvent il a été postérieur aux grossesses.

Dans les catégories "obèses" se trouvent donc des femmes qui n'étaient pas obèses lors de leurs grossesses mais qui le sont devenues ultérieurement.

Ce groupe comprend ainsi des femmes qui au moment de leurs grossesses étaient :

- soit d'anciennes obèses,
- soit actuellement obèses,
- soit destinées à devenir obèses.

Dans les catégories "non obèses" se trouvent des femmes qui ne sont, ni n'ont été obèses jusqu'à la date de leur dernière consultation, mais dont certaines sont appelées vraisemblablement à le devenir, avec un risque en moyenne d'autant plus grand qu'elles sont plus jeunes au moment de leur dernière consultation.

On n'a donc pas pu établir de corrélation entre la surcharge pondérale des femmes lors de l'accouchement et le poids de naissance.

La corrélation est établie entre le poids de naissance et la surcharge pondérale maximale de la mère (antérieure cu postérieure à un accouchement donné).

L'étude de cette corrélation est justifiée car on peut admettre a priori que, en moyenne, l'obésité lors des accouchements est en corrélation positive étroite avec la surcharge pondérale maximale. Mais cela retire de la puissance aux tests destinés à évaluer le rôle éventuel de l'obésité à l'origine d'un gros poids de naissance.

- PROBLEME DU DIABETE

Dans les groupes "diabétiques" se trouvent des femmes qui sont actuellement diabétiques mais qui ne l'étaient pas toujours au moment de leurs grossesses.

Du point de vue des poids de naissance, ces groupes de femmes diabétiques comportent donc à la fois des diabétiques et des prédiabétiques.

D'autre part dans les groupes "non diabétiques" se trouvent certainement des femmes qui deviendront ultérieurement diabétique mais ne le sont pas encore.

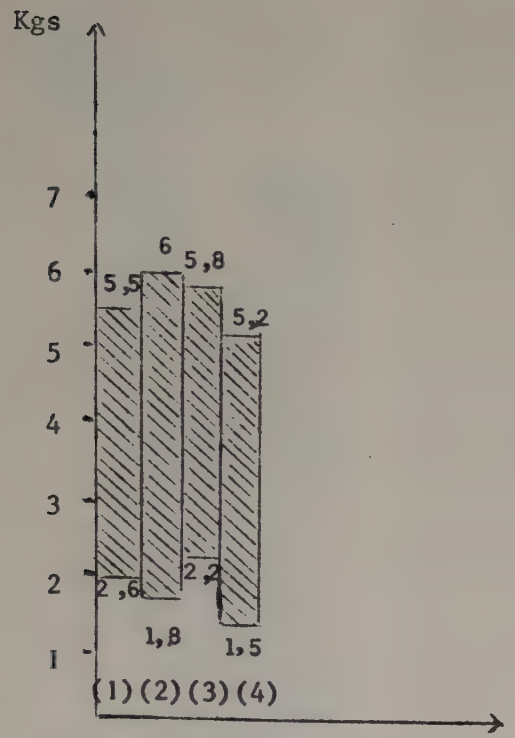
oOo

RESULTATS

I - Poids de naissance, âge de la mère au moment des grossesses et parité se répartissent ainsi qu'il est indiqué dans le tableau I et les figures 3,4,5.

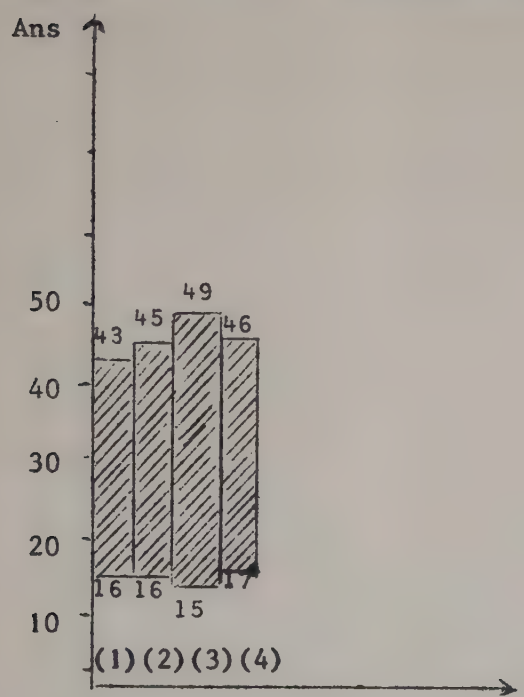
- TABLEAU I

	Normales 285	Obèses non diabétiques 380	Diabétiques non obèses 75	Diabétiques obèses 213
Poids de naissance	2000→5500	1800→6000	2200→5800	1500→5200
Age	16→ 43 ans	16→45 ans	15→49 ans	17→ 46 ans
Parité	1→ 6	1→ 7	1→ 4	1→ 9



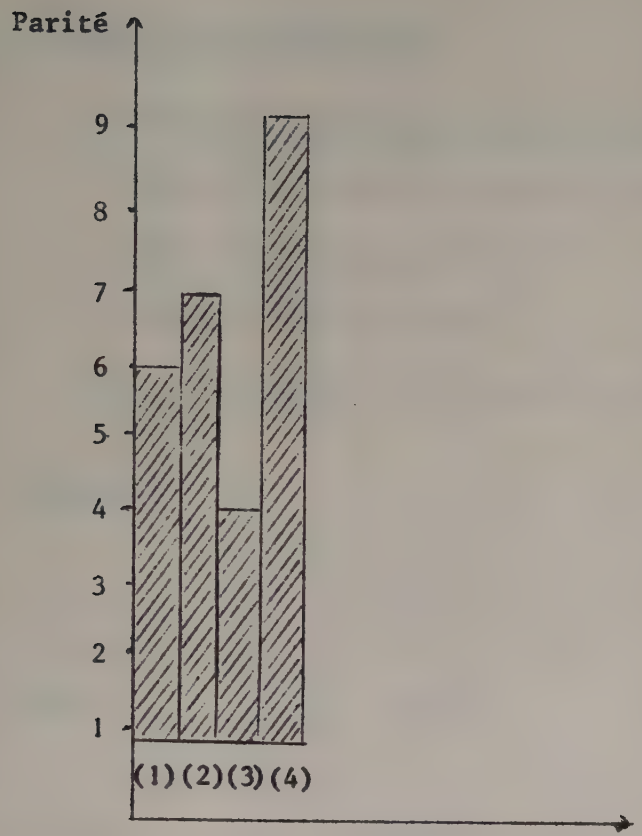
(1) - Femmes normales
(2) - Femmes obèses non diabétiques
(3) - Femmes diabétiques non obèses
(4) - Femmes diabétiques obèses

Figure 3 - POIDS DE NAISSANCE DANS LES DIFFERENTS GROUPES



(1) - Femmes normales
(2) - Femmes obèses non diabétiques
(3) - Femmes diabétiques non obèses
(4) - Femmes diabétiques obèses

Figure 4 - AGE DE LA MERE DANS LES DIFFERENTS GROUPES



(1) - Femmes normales
(2) - Femmes obèses non diabétiques
(3) - Femmes diabétiques non obèses
(4) - Femmes diabétiques obèses

Figure 5 - PARITE DANS LES DIFFERENTS GROUPES

II - ETUDE DES CORRELATIONS

1 - Correlations globales dans chacun des 4 groupes entre :

- Poids de naissance et âge de la mère
- poids de naissance et parité
- parité et âge de la mère.

Nous avons groupé les résultats dans le tableau II

- TABLEAU II

	PN âge de la mère	PN Parité	Parité âge de la mère
N (285	$r = -0,0257$ p : NS	$r = 0,1124$ p : NS	$r = 0,6139$ $p < 0,001$
Ob (380)	$r = 0,0632$ p : NS	$r = 0,1791$ $p < 0,05$	$r = 0,4401$ $p < 0,001$
Db (75)	$r = 0,1983$ $p < 0,001$	$r = 0,0421$ p : NS	$r = 0,2288$ $p < 0,05$
Ob Db (213)	$r = -0,0508$ p : NS	$r = 0,1979$ $p < 0,01$	$r = 0,5257$ $p < 0,001$
Db+Ob Db (288)	$r = -0,0778$ p : NS	$r = 0,1692$ $p < 0,01$	$r = 0,4508$ $p < 0,001$

DISCUSSION

On ne peut tirer aucune conclusion de ces valeurs brutes car il est connu qu'il existe des interrelations entre ces trois facteurs.

Il est donc nécessaire de rechercher "des corrélations partielles" c'est-à-dire des corrélations entre les facteurs puis deux à deux, le troisième étant considéré constant.

Une méthode mathématique permet de le faire en utilisant les formules suivantes ou :

x est le premier facteur représentant le poids de naissance,

y le deuxième facteur représentant l'âge de la mère

z le troisième facteur représentant le niveau de parité.

2 - Corrélations partielles :

Les corrélations partielles donnent alors les résultats suivants :

- TABLEAU III

	PN âge de la mère	PN parité	Parité âge de la mère
N (285)	r = -0,I207 p : NS	r = 0,1623 p <0,05	r = 0,6218 p <0,001
Ob (380)	r=- 0,0176 p : NS	r = 0,2029 p <0,01	r = 0,5294 p<0,001
Db (75)	r=- 0,2137 p<0,050	r = 0,0916 p NS	r = 0,2421 p <0,01
Ob Db (213)	r = - 0,1856 p<0,001	r = 0,2643 p<0,001	r = 0,5397 p <0,001
Db+Ob Db (288)	r = - 0,1656 p<0,01	r = 0,2294 p <0,001	r = 0,4721 p <0,001

DISCUSSION

a) - Corrélation âge de la mère - Parité

Toutes les corrélations sont maintenant significatives ce qui n'a rien de surprenant.

b) - Corrélation poids de naissance - Age de la mère

Les corrélations sont négatives dans tous les groupes. Elles ne sont pas significatives dans les groupes femmes normales et obèses non diabétiques.

Elles sont significatives, dans tous les groupes qui concernent les diabétiques.

$p < 0,05$ pour les diabétiques non obèses

$p < 0,001$ pour les diabétiques obèses

$p < 0,01$ pour l'ensemble des diabétiques (obèses et non obèses)

On peut en conclure que, à parité égale, l'augmentation de l'âge de la mère à la naissance n'est pas un facteur de macrosomie foetale. Il existe même dans tous les groupes concernant les diabétiques une corrélation négative significative entre poids de naissaance et âge de la mère.

c) - Corrélation poids de naissance - Parité :

L'intérêt des corrélations partielles est de pouvoir faire abstraction du facteur "âge de la mère", une corrélation positive entre poids de naissance et parité est trouvée dans tous les groupes.

La corrélation est positive mais non significative dans le groupe diabétique non obèses - vraisemblablement du fait de nombre de cas relativement limité.

d) -Conclusion :

L'intérêt de l'étude de ces corrélations partielles est de montrer que :

- en ce qui concerne poids de naissance et âge de la mère, il n'existe pas de corrélations significatives chez les femmes normales ou obèses non diabétiques, alors qu'il existe uneecorrélation significative négative dans tous les groupes de femmes diabétiques.

Tout se passe comme si l'augmentation de l'âge de la mère était un facteur de diminution du poids de naissance.

Mais ce facteur est masqué par l'influence dominante de la parité; celle-ci est en effet, dans tous les groupes (sauf un) en corrélation positive avec le poids de naissance.

Mais le mode de calcul utilisé, qui fournit des coefficients de corrélation, ne permet pas d'obtenir une formule de régression pour comparer les groupes entre eux : en effet, aucun des deux facteurs n'est "contrôlé".

C'est pourquoi nous avons utilisé, pour la comparaison des groupes l'analyse de variance sous forme du test de Student pour les comparaison de moyennes, ces comparaisons étant faites séparément pour chaque niveau de parité.

III - COMPARAISON DE MOYENNES

1 -Tableau des valeurs (Moyenne ± dérivation standard)

- TABLEAU IV

	N	Ob non Db	Db non Ob	Ob Db	Ob+Ob Db	Db+Ob Db
TANG 1	3322 611 142	3473 609 191	3552 613 45	3480 733 94	3475 647 285	3503 695 139
RANG 2	3375 493 79	3577 660 104	3721 758 24	3578 724 58	3578 681 162	3620 732 82
RANG 3	3450 504 41	3481 524 52	3850 586 6	3567 774 30	3512 623 82	3614 746 36

POIDS DE NAISSANCE (MOY ± D S) des NOUVEAUX NES en GRAMMES DANS LES DIFFERENTS GROUPES POUR LES TROIS PREMIERS RANGS DE NAISSANCE
(En 3e ligne, le nombre de cas).

2 - Résultats - Significativité des différences

Tableau V - (voir page suivante)

Entre	RANG 1	RANG 2	RANG 3
N et Ob	0,05 333	0,05 183	NS 93
N et Db	0,05 187	0,001 103	NS 47 (0,10)
N et Ob Db	NS 0,10 236	NS 0,10 137	NS 71
Ob et Db	NS 236	NS 128	NS 58
Ob et Ob Db	NS 285	NS 162	NS 82
Db et Ob Db	NS 139	NS 82	NS 36
N et (Db+Ob Db)	0,025 281	0,01 161	NS 77
N et (Ob+Ob Db)	0,02 427	0,02 241	NS 123
(N+Ob)(Db+Ob Db)	NS 472	NS 265	NS 129
(N+Db)(Ob+Ob Db)	NS 472	N S 265	NS 129

SIGNIFICATIVITE (p) DES DIFFERENCES ENTRE LES GROUPES
(en seconde ligne, le nombre de cas)

3 - Discussion :

On ne tiendra compte que des résultats obtenus pour les rangs de naissance 1 et 2. Il est très vraisemblable que l'absence de significativité pour les comparaisons de rang 3, est en rapport avec les effectifs insuffisants des différents groupes.

Toutes les différences de poids de naissance, pour le rang 1 et le rang 2, sont significatives quand on compare les femmes normales d'une part à l'un quelconque des groupes d'autre part : (à la limite de la significativité pour la comparaison N et Ob Db).

- obèses non diabétiques
- diabétiques non obèses
- diabétiques obèses
- ensemble des obèses (obèses et obèses diabétiques)
- ensemble des diabétiques (diabétiques et diabétiques obèses)

Aucune différence n'est significative pour aucune des autres comparaisons :

- obèses contre diabétiques non obèses
- obèses contre ob-ses diabétiques
- non diabétiques normaux et obèses non diabétiques contre diabétiques (diabétiques non obèses et obèses diabétiques)
- diabétiques non obèses contre diabétiques obèses.
- non obèses (normaux et diabétiques) contre obèses (obèses et obèses diabétiques).

Ainsi, vis à vis des sujets normaux, les obèses et les diabétiques montrent des différences du même ordre; d'autre part on n'a mis en évidence aucune différence entre les poids de naissance des enfants des femmes obèses et des femmes diabétiques.

Tout se passe comme si obésité et diabète avaient une influence de même ordre pour favoriser le macrosomie foetale. D'autre part il ne semble pas que ces deux facteurs (ou du moins la prédisposition à ces deux affections), associent leurs effets : en effet les poids de naissance dans le groupe obèse diabétique sont ceux qui diffèrent le moins fortement des poids de naissance du groupe normal (P à la limite de la significativité entre 0,05 et 0,10).

Il est à noter que, quelque soit le niveau de parité (1,2 ou 3), les poids de naissance les plus élevés s'observent dans le groupe des diabétiques non obèses. Il est possible qu'on aurait pu voir apparaître, sur les effectifs plus nombreux une différence entre diabétiques non ob et ob non diabétiques, le Db étant alors vraisemblablement le facteur le plus puissant de macrosomie foetale.

oOo

C O M M E N T A I R E S

Dans la littérature, un certain nombre de travaux ont été publiés qui ont des rapports plus ou moins étroits avec le travail que nous avons effectué. Ils étudient l'influence de certains facteurs, comme l'âge de la mère au moment des grossesses, la parité, ou l'obésité sur le poids de naissance; ou bien dénoncent devant un poids de naissance excessif un diabète, un prédiabète et/ou une obésité.

NATHANSON (28) a cherché à établir des corrélations entre poids de naissance, âge de la mère et parité d'après 44.206 naissances à terme à New York Hospital entre 1932 et 1947. Le poids de 4,500 kg ou davantage a été retenu dans 756 cas, soit une fréquencede 1,77 % pour les naissances à terme.

- Parité :

Sur 756 naissances de gros enfants, on a noté 607 multipares, soit 80,30 % et et 149 primipares, soit 19,70 %.

Le pourcentage de multipares chez les femmes ayant de gros enfants est supérieur à ce que l'on observe dans une population générale d'accouchées. Il semble donc que la multiparité favorise la naissance de gros enfants. Dès 1942 WILSON avait constaté que la multiparité joue un rôle important dans la macrosomie foetale.

- Age de la mère :

459 mères, soit 60,71 % de toutes les naissances de gros enfants, avaient entre 26 et 35 ans, primipares et multipares réunies. Cela est en accord avec nos constatations, et ne confirme pas l'impression prévalente que ce sont les femmes les plus âgées qui sont les plus enclines d'avoir de gros enfants.

Dans la série de NATHANSON (28) parmi les gros enfants, moins de 2 % étaient de mère ayant dépassé l'âge de 40 ans. Mais il faut remarquer que l'on ne connaît

pas le pourcentage de femmes de plus de 40 ans ayant eu des enfants de poids normal. On ne peut donc conclure sur ce point.

- Poids de la mère :

On admet généralement que l'augmentation moyenne de poids de la femme durant la grossesse est de 11 kg. NATHANSON trouve que cette prise de poids moyenne au cours de la grossesse existe dans 50 % des cas également, cette prise pondérale atteignait ou dépassait 12 kg, de plus, chez 27 % des femmes ce gain pondéral atteignait ou dépassait 15 kg.

Ainsi une femme sur quatre ayant donné naissance à un gros enfant présente une prise pondérale excessive au cours de la grossesse; on est donc amené à donner à ce surpoids maternel un rôle dans la macrosomie foetale, en particulier si la grossesse s'est prolongée.

La conclusion de NATHANSON sont les suivantes :

- la macrosomie foetale semble liée à la multiparité, au plus grand âge de la mère, à la prolongation de la grossesse, à la prise de poids excessive de la mère pendant la grossesse, au diabète maternel.

- Cependant cette publication, qui date de 1950 ne comporte pas d'étude statistique de significativité, mais se borne à fournir des pourcentages.

Utilisant les chiffres fournis par les auteurs en ce qui concerne le nombre de cas de femmes diabétiques et non diabétiques et le nombre, dans chacun de ces groupes, d'enfants de poids de naissance inférieur ou supérieur à 4500 g nous avons comparé la fréquence de la macrosomie foetale selon qu'existe ou non un diabète maternel, par l'étude du χ^2. Le χ^2 montre une différence hautement significative ($\chi^2 \# 7{,}23$ pour d d l = 1 $\longrightarrow$ P $<0{,}01$)

	Femmes diabétiques		Femmes non diabétiques ;		Total
	val obs.	Val. théor.	val.obs.	val. Théor.	
Enfants 4500	21	2,6	735	753,4	756
Enfants 4500	131	149,4	43 399	43 380,6	43.530
TOTAL	152		44.134		44.286

$$\chi^2 = \frac{18,4}{2,6} + \frac{18,4}{753,4} + \frac{18,4}{149,4} + \frac{18,4}{43\,380,6} \approx 7,23$$

$$\chi^2 \approx 7,23 \quad d\,d\,l = 1 \quad P < 0,01$$

On peut en conclure que la fréquence de la macrosomie foetale (PN $\geq$ 4500) est plus élevée de façon hautement significative, lorsque la mère est diabètique que lorsqu'elle ne l'est pas.

J. CHOSSON (6) remarque que l'obésité constitue généralement un facteur défavorable au cours de l'état gravito-puerpéral, malheureusement ce travail ne comporte pas d'étude statistique. Il remarque que les enfants de femmes obèses nés au monde au cours d'accouchements dystociques sont souvent de gros foetus, enfin il a noté que certaines prises de poids à l'occasion de grossesses peuvent témoigner d'une tendance, jusque là méconnue ou latente à une prédisposition diabétique.

DOERFLINGER et coll. (4) étudient l'effet de certains facteurs maternels sur la macrosomie foetale; Ils étudient 65 mères d'enfants ayant un poids de naissance supérieur ou égal à 4 kg et 25 mères d'enfants pesant entre 3 et 4 kg constituant la série témoin. Ces femmes ont été choisies au hasard parmi les accouchées de la clinique gynécologique - leur âge est compris entre 19 et 46 ans - la parité varie entre 1 et 11 accouchements.

Ils pratiquent au cours de la première semaine du post partum, des épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse chez des mères de gros enfants. Ils trouvent des femmes ayant un coefficient d'assimilation glucidiques "K" normal ($2 \geq K > 1,10$) des femmes diabétiques ayant un $K < 1,10$ et des femmes ayant un coefficient K élevé supérieur à 2. Ils comparent avec les mères d'enfants de poids normal.

Ils constatent des corrélations positives entre poids de naissance et âge de la mère, entre poids de naissance et surcharge pondérale, entre poids de naissance et parité.

Une corrélation positive entre poids de naissance et intolérance au glucose est obtenue dans le groupe des enfants de poids de naissance supérieur à 4.250 g., mais curieusement les auteurs ne trouvent pas de différence significative entre les valeurs moyennes des coefficients K des mères de gros enfants et des mères d'enfants de poids normal.

O SULLIVAN et coll. (38) ont fondé leur enquête statistique sur un grand nombre de cas : 5883 femmes de la consultation prénatale vues au Boston City Hospital entre novembre 1957 et septembre 1959. Les renseignements concernent l'âge de la femme, son poids habituel, la parité, et la naissance d'enfants de plus de 4,500 kg.

Tout d'abord une régression simple montre la liaison positive entre poids de naissance et :

- nombre de semaines de gestation
- parité,
- glycémie 1 heure après ingestion de 50 g de glucoses
- âge de la mère
- surcharge pondérale de la mère
- antécédents de gros enfants.

Or il existe des interrelations entre certains de ces 6 derniers facteurs, par exemple entre âge de la mère et parité évidemment.

D'où l'analyse linéaire multiple de régression pour mieux préciser la corrélation entre poids de naissance et chacun des facteurs quand tous les autres sont "constants". De cette façon, il en ressort qu'il n'y a plus de corrélation entre poids de naissance et :

- âge qui paraît en définitive dépendre de la seule parité,
- parité,
- glycémie 1 heure après ingestion de glucose.

Par contre il persiste une corrélation entre le poids de naissance et :

- la surcharge pondérale de la mère, la glycémie à jeun étant alors plus élevée,
- durée de la gestation,
- antécédents de gros enfants.

MICKAL et coll. (25) ont envisagé le problème sous un angle un peu différent. Ils n'ont pas étudié le poids de naissance en fonction de certains facteurs, mais la tolérance en glucose et la naissance d'enfants anormalement gros . Dès 1949, LUND et WEESE (23) établiront une tirade tout à fait caractéristique : développement exagéré du foetus, tolérance anormale au glucose et obésité maternelle . Ils rapportent les cas de 106 patientes qui furent suivies

pendant 12 ans après un accouchement en 1952 à la Louisiane University School of Medecine, New Orleans, à cette date.

- 40 avaient été délivrées d'un enfant anormalement gros,
- 11 étaient des femmes obèses délivrées d'un enfant de poids normal,
- 55 étaient de femmes normales avec grossesses normales

En 1964, 12 ans après l'accouchement, un test de tolérance au glucose a pu être pratiqué chez 67 femmes. Aucune d'entre elles n'étaient enceintes au moment ou l'examen fut pratiqué.

Sur les 67 femmes, 2 seulement étaient alors considérées comme diabétiques, et étaient traitées par l'insuline.

RESULTATS

Les résultats montrèrent que 60 % des femmes qui avaient été délivrées 12 ans auparavant d'un enfant pesant 4500 grammes au plus, étaient devenues diabétiques ou présentaient une courbe de tolérance au glucose de diabète chimique.

Par ailleurs 79 % des patientes devenues diabétiques avaient présenté "la triade" : tolérance anormale au glucose, poids foetal exagéré et obésité maternelle.

La notion d'un diabète familial a une valeur certaine. C'est ainsi que 50 % des malades qui en 1952 avaient fait état d'antécédents familiaux de diabète, devinrent diabétiques par la suite.

57 % des malades qui en 1952 au cours de leur grossesse avaient présenté des courbes anormales de tolérance au glucose, montraient 12 ans plus tard des courbes de type diabétiques confirmé ou latent, alors même qu'elles n'étaient pas enceintes.

Mais ces résultats confirment également qu'un certain nombre de femmes qui présentaient un diabète évident pendant leur grossesse, peuvent à nouveau être normales lorsqu'elles ne sont pas enceintes.

PEDERSEN (30) étudie le poids de naissance des enfants de mère diabétique, prédiabétique et parmi ces dernières, il distingue un certain nombre de femmes obèses.

Il en ressort que si le poids de naissance est modérément élevé chez les femmes prédiabétiques - alors que certains pensent au contraire qu'il est nettement élevé : PIKE 1962 (36), HAGBARD 1958 (17) FITZGERALD 1965 (24) et d'autres pas du tout - la fréquence des gros bébés est plus importante chez les femmes obèses. Ces femmes ont de gros enfants longtemps avant que soit diagnostiqué leur diabète et pas particulièrement dans les années précédant juste la naissance.

A - La lecture de cette revue bibliographique on

A la lecture de cette revue bibliographique on arrive à une conclusion entre les différents auteurs, d'où il ressort que les facteurs responsables de la macrosomie foetale sont :

- la parité,
- la durée de gestation
- les antécédents de gros enfants
- la surcharge pondérale
- le diabète ou la prédisposition au diabète.

Par contre on a pu éliminer d'autres facteurs, tel l'âge de la mère

Il semble bien que l'on doive particulièrement retenir parmi ces facteurs obésité et diabète ou du moins prédisposition à ces deux affections dans la genèse de la macrosomie foetale.

L'ensemble des constatations personnelles ou bibliographiques aboutit à isoler deux facteurs de macrosomie foetale : diabète et obésité.

Il est assez curieux de constater que l'association des deux semble, augmenter la macrosomie foetale. Le problème se pose de voir s'il n'y a pas un facteur commun chez les femmes diabétiques et prédiabétiques, d'une part, obèses d'autre part qui expliquerait la macrosomie foetale trouvée dans ces deux groupes.

La recherche de ce facteur commun a fait l'objet d'un certain nombre de travaux et l'on a cherché l'influence sur la macrosomie foetale des déséquilibres hormonaux communs à ces deux affections :

1 - désordre de l'hormone de croissance,

2 - Désordre des corticoïdes

3 - Anomalies de la sécrétion d'insuline,

1 - En faveur d'une hypersécrétion d'hormone de croissance chez la mère ou l'enfant le fait que ces nouveau-nés soient gros et plus grands que la normale. Contre Cette hypothèse on note que les femmes acromégales ne mettent pas au monde de gros enfants, et que l'hormone de croissance ne traverse pas le placenta (JACKSON - 20, DRISCOLL (9)).

2 - Une autre hypothèse est celle d'un hypercorticisme soit maternel, soit foetal suggéré par l'aspect cushingoïde : pléthorique et érythrosique du nouveauné. Selon certains auteurs, interviendrait, dans le diabète comme dans l'obésité un hypercorticisme primaire ou secondaire. Hypercorticisme impossible à prouver actuellement (HOET (18), AARSKOG (1), KENNY - RIVIERE).

Contre cette hypothèse : les enfants de femmes présentant un syndrome de Cushing n'ont pas un poids de naissance excessif.

D'autre part l'exploration par dilution isotopique, plasmatiques ou par dosage des 17-CS-OH sur une courte période, en particulier au moment des "stress", de l'hypoglycémie ou de l'acédocétose devrait permettre de faire une opinion sur la réalité de l'hypercorticisme maternel. Il est probable qu'il n'existe pas d'hypercorticisme néonatal expliquant l'hypercorticisme foetal cependant la méthode de dilution isotopique n'a pas porté sur un nombre suffisant de cas

3 - En fait le facteur le plus important, troisième raison à l'aspect du nouveauné, à son excès pondéral, aux troubles de la période néonatale est l'hyperinsulinisme maternel ou foetal, hyperinsulinisme dont on sait qu'il existe aussi bien chez les femmes diabétiques, qu'obèses non diabétiques.

HOET - DE GASPARO et coll (18) ont étudié les perturbations de l'insulinosécrétion au cours des états suspects de dysinsulinisme (CONN et FAJAUS 1961 (7) ou de diabète potential pendant la grossesse. Etude portant sur 48 cas suivis à la clinique médicale, obstétricale et gynécologique de l'Université de LOUVAIN.

D'après l'étude de l'insulinisme dans 3 groupes de femmes : normales, obèses et diabétiques latentes enceintes ou non, il ressort : chez les obèses un hyperinsulinisme important, chez les prédiabétiques une réaction insulinique ralentie.

Dans aucun des groupes étudiés la grossesse ne modifie la réaction sécrétoire du pancréas à l'ingestion de glucose quand cette sécrétion est comparée aux mêmes groupes de femmes non enceintes - O'SULLIVAN et coll. confirment l'importance des modifications glycémiques chez des patientes qui, sélectionnées pour obésité et nouveau né de poids excessif, évoluent vers un diabète définitif.

L'étude de l'insulinémie de la glycémie chez des patientes et leurs nouveau-nés de poids normal ainsi que chez des patientes atteintes de diabète latent et leurs nouveau né de poids excessif permet d'obtenir certaines explications sur la macrosémie foetale.

En effet la macrosomie foetale associée à l'hyperplasie des ilots de Langherans est imputée à l'hyperglycémie foetale, résultat de l'hyperglycémie maternelle (FARQUHAR 1962 (2). La normalisation du poids de naissance, par l'insuline exogène injectée à la mère en fin de grossesse, comme O'SULLIVAN (38) et coll. l'ont montré, apporte une preuve supplémentaire que la morphologie du pancréas endocrine n'est pas déterminée uniquement par le patrimoine génétique mais est liée étroitement à l'environnement intra utérin. La signification physiopathologique du poids excessif à la naissance, accompagné d'un placenta augmenté de volume, est mise en évidence par les insulinémies excessives dans le sang du cordon que traduisent l'hypersécrétion insulinique par un pancréas hyperplasié. Ces observations établissent l'état fonctionnel de l'hyperplasie des îlots de Langherans qui est en rapport avec le poids néonatal excessif.

Dans l'apparition de l'hyperinsulinisme foetal, l'obésité maternelle est aussi en cause : 6 patientes atteintes de dysinsulinisme, mettent au monde des nouveau-nés macrosomes, sont des obèses dont le poids dépasse la moyenne de 30 %. Cette constatation rejoint celle d'O'SULLIVAN qui établit un rapport entre les glycémies anormalement élevées, l'obésité et le poids excessif du nouveau-né.

Le poids de naissance, témoin de l'hyperinsulinisme foetal, traduit une hyperactivité fonctionnelle des cellules β des ilots de Langherans qui peut évoluer vers l'épuisement fonctionnel ou vers une lésion qui rend les ilots de Langherans susceptibles d'épuisement au cours de la croissance.

PROD'HOM P (35) - A l'hopital cantonnal universitaire de Lausanne dans le service de pédiatrie du Professeur D.R. GAUTIER on a étudié les cas de 214 enfants de mères diabétiques vus entre 1963 et 1965. On retrouve là encore chez

le nouveau né obèse et macrosome, une hyperplasie des ilots de Langherans correspondant à une quantité extractible plus grande d'insuline et une hypoglycémie néonatale souvent considérable. Hyperinsulinisme foetal et néonatale qui serait lié à l'hyperglycémie maternelle.

D'autre part PROD'HOM retient la notion d'une éventuelle malnutrition intra utérine. Ainsi l'enfant de mère diabétique ne sera pas seulement obèse, mais fréquemment mal nourri à la suite d'une insuffisance placentaire relative.

PICAUD (34) rapporte les 52 cas de nouveau-nés de mères diabétiques à la clinique E. HERRIOT à Lyon. Il confirme l'hyperinsulinisme foetal, affirmé au préalable par les arguments anatomiques de DUBREUIL ANDERODIAS et SILVERMAN, au moyen de méthodes radioimmunologiques.

Les études immunologiques ont apporté la preuve définitive d'hypersinulinisme foetal en conférant les résultats obtenus par différents auteurs.

BAIRD et FARQUHAR (2) utilisent la technique du diaphragme du rat et dosent l'I.D.T. (Immunologically Detactable Insulin) chez 5 nouveau nés de mère diabétique et 17 témoins sous perfusions intraveineuse de glucose, puis de galactase, sous L. Leucine et après injection de glucagon.

JORGENSEN et PDEERSEN (30) étudient les taux d'I D I (Méthodes de Hales et Randles) chez 15 mères diabétiques et leurs nouveau-nés, et les comparent à ceux qu'ils observent chez 13 mères non diabétiques et leurs nouveau-nés.

L'hyperinsulinisme foetal peut relever de 2 mécanismes :

- soit des anticorps anti insulines
- soit l'hyperglycémie maternelle.

La première hypothèse séduisante parce qu'expliquant l'hyperinsulinémie retrouvée chez les nouveau-nés en dépit d'un équilibre parfait du diabète maternel, est battue en brèche par un certain nombre de constatations objectives et l'on revient à la théorie, soutenue par la plupart des auteurs faisant appel à l'hyperglycémie maternelle objectée cependant par STEINKE et DRISCOLL (39) HABGARD (17) et MIROUZE.

Les conséquences de l'hyperinsulinisme foetal : montrent que l'augmentation de l'insulinémie est responsable de l'hypoglycémie et des modifications du métabolisme des graisses en accroissant les graisses de réserves.

L'insuline favorise, en effet l'utilisation périphérique du glucose qui pénètre plus facilement dans la cellule, elle accélère aussi la synthèse des triglycérides à partir du glucose et s'oppose à leur catabolisme, c'est-à-dire à la libération des acides gras.

A la lumière de ces travaux, on voit donc que de nombreux auteurs - PEDERSEN O'SULLIVAN, PRICE et FOA THOMAS, JACKSON, HOET et de GASPERO mettent en évidence aussi bien chez les femmes obèses mettant au monde de gros enfants que chez les femmes diabétiques (obèses ou non) mettant au monde de gros enfants :

1 - hyperglycémie,

2 - une insulinémie élevée .

oOo

CONCLUSIONS

Afin de rechercher les rapports qui unissent la macrosomie foetale au diabète et à l'obésité, une étude statistique rétrospective a été faite sur les dossiers de 667 femmes concernant 53 naissances.

Elle comporte :

1 - La recherche, dans les quatre groupes constitués (femmes normales, femmes diabétiques non obèses, femmes obèses non diabétiques et femmes obèses diabétiques) de corrélations partielles entre l'âge de la mère, le poids de naissance de l'enfant et le niveau de parité;

2 - La comparaison de groupes entre eux du point de vue des poids de naissance.

On peut tirer chématiquement les conclusions suivantes :

- l'augmentation de l'âge de la mère ne semble pas en lui même un facteur de macrosomie foetale. Dans les groupes qui concernent les femmes diabétiques, on observe même une corrélation partielle significativement négative entre le poids de naissance de l'enfant et l'âge de la mère au moment de l'accouchement.

- La parité, en revanche, semble intervenir positivement sur le poids de naissance; la corrélation partielle est positive entre poids de naissance et niveau de parité dans tous les groupes.

- La macrosomie foetale est en rapport non seulement avec le diabète (ou la tendance au diabète) mais aussi avec l'obésité (ou la tendance à l'obésité) sans qu'il semble ex ister d'action additive de ces deux facteurs .IL est possible que le rôle éventuel du diabète soit prépondérant; c'est en effet dans le groupe des femmes diabétiques non obèses que sont observés, pour chaque niveau de parité, les poids de naissance les plus élevés. Toutefois, il n'existe pas de différence significative entre ce groupe et ceux qui concernent des femmes obèses, diabétiques ou non.

Ces résultats confirment la plupart des travaux publiés antérieurement surrce sujet et les complètent par certains points. Ils ne prétendent pas apporter une explication du phénomène constaté, mais la discussion physiopathologique qu'ils suscitent fait envisager le rôle vraisemblable, à l'origine de la macrosomie néo natale, de l'hyperinsulinisme foetale. Celui-ci serait induit, en cas de diabète maternel, par les accès hyperglycémiques, en cas d'obésité, il représenterait une compensation à l'égard d'une résistance périphérique à l'action de l'insuline.

oOo

BIBLIOGRAPHIE

1 - AARSKOG D.

Cortisol in the new born infant
Oslo universites forlaget Thesis, 1964

2 - BAIRD J.D. et FARQUHAR J.W.

Insulin secreting capacity in new born infants of normal and diabetic women
Lancet 1962, 1, 71

3 - BATTAGLIA et LUBCHENKO

A practical classification of nowborns infants by weight and gestional age
J. Pediat. 71, 159-163, 1967

4 - BIX H.

Uber bezichengen zwischen mütterlichen diabetes und Riesenkindern
Med. Klin. 20, 50, 1933

5 - BRAZIE J.V.

Determination du risque de mortalite et de morbidite chez les nouveau-nés
Gaz Med. Fr. 5 mars 1969, 76, p.1285-1290

6 - CHOSSON J.

Grossesse et accouchement chez les obèses
Gynécologie et Obstétrique n°1, 1964

7 - CONN J.

The pediabetic stade, definition and implication
Am. JOurn. Med. Dec. 1961, 31, p.839

8 - DOERFLINGER MA.., THIERRY R., MULLER G., REVILLE Ph., GANDAR et STEPHAN

Etude du coefficient d'assimilation glucidique et de l'insulinémie au cours du post partum chez les mères de gros enfants.

9 - DRISCOLL S.G.

The pathology of pregnancy complicated by diabetes mellitus
Med. Chi. N. Amer. 49, 1053,1965

10 - DRISCOLL S.G., BERNISCHKE K., CURTIS G.M.

Neonatal death among infants of diabetics mothers.
Amer. J. Dis. Child. 1961, 98, 818

11 - DUBREUIL G., ANDERODIAS

Ilots de Langherans géants chez un nouveau né issu de mère glycosurique
C.R. Soc. Bioo. (Paris) 1920, 23, 1940

12 - FEE B.A. et WEIL Jr.

Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis
N.Y. acad. Sci. 110, part II, 969, 1963

13 - FRANCOIS R., BETHONOD M., PICAUD J.J.

Les dix premiers jours du nouveau né de mère diabétique
Lyon Med . 1967, 218, p.805,815

14 - GELLIS S.S.

The infant of diabetic mothers
AM; JOurn. Dis. Child. Janvier 1969, 97, p;1 - 41

15 - GELLIS S.S. et HSIA D.Y.Y.

The infant of diabetic mothers
Am. J. Dis. Child. 97, 1, 1959

16 - GITTLEMAN I.F., PINCUS T.B., SMERTZLER E.

Diabetes mellitus of the pediabetic state in the mother and the noenate
Am. JOurn. Dis. Child. sept. L959, 98, p.342-349

17 - HAGBARD L.

The prediabetic period and obstetrics
Acta obst. Gyn. Scand. 1958, 37 ,p;497-518

18 - HOET J.J., DE GARPARO M., LAMBERT A.E., THOMAS K.

L'insulinémie chez la femme enceinte et le nouveau né
Journ. Ann. Diabetol. Hotel Dieu Paris 1967, p.117-137

19 - HUBBEL J.P.

The new born enfant of diabetic mother
Med. Clin. N.AM. 48, 1035,1965

20 - JACKSON W.P.

Pediabietic syndrome : large babies and (pre) diabetic pather
Joujrn. Clin. Endocrinol. fev. 1954, 14, 177-183

21 - KARAM J.G., GRODSKY G.M., FORSHAM P.H.

The relationship of obesity and growth hormone levels to serum insulin levels
Ann. New York avad. Sc. 1965, 131, p.374
Insulin secretion in obesity
An? Journ. clin. Nutr. 1968, 21, p.1[illegible]5

22 - KRISS ET FUTCHER P.H.

The relation between infant birth weight and subsequent developement of maternal diabetes mellidus
J. Clin. Endocr. 8, 380, 1948

23 - LUND J.C., WEESE W.H.

Glusose tolerance and excessively large babies in non diabetic mothers
AnM.Journal. Obst. Gyn. 1953, 65, p.815-832

24 - MALINS J.M., FITZGERALD M.G.

Child beaning prior to recognition of diabetes
Diabetes 14, 175, 1965

25 - MICKAL A., BEGNEAUD W.P., WEESE W.H.

Glucose tolerance in mother and birth of abnormally heavy children screening of maternal diabetes
Am. Journ. Obst. Gyn. Janv. 66, 1, p.94

26 - MILLER H.C.

Offspring of diabetic and prediabetic mothers
Advances pediat. 8, 137, 1956

27 - MOREAU R., DEUIL R., HADJISSOTIRIOU G., LA PLANCHE D.

Les causes de la mortalité faetale et de l'hypertrophie foetale chez les diavétiques et les prédiabétiques.
Sem. Hop. Paris 22 fev. 1955, 31, p.656è662

28 - NATHANSON J.N.

The excessively large foetis ans an obstetric problem.
Am. JOurn. Obst. Gyn. 1960, 54,63

29 - OSLER M.

Body composition of newborn infants of diabetic mothers
Cpoenhagen, osler, 1961, (thesis)

30 - PEDERSEN J.

The pregnant diabetic and her newborn
Coperhagen 1 vol. 1967, 219 p

31 - PEEL J.H.

Diabetes in pregnancy foetal macrosomia and increased prenatal mortality
Proc Royal soc. Med. 56,1oo9, 1963

32 - PEEL J.H. et OAKLEY

The management of pregnancy in diabetes.
British Congress of abstetnc. and gynecology London, Austral Press 1949, 1951

33 - PIRART

Prédiabete et grossesse
An. Endocrino 1954, 15, 58, 72

34 - PICAUD J.J., FRANCOIS R.

Le ;nouveau né de mère diabétique
Vie Med. Nov. 1966, 47, p.971-975

35 - PROD'HOM L.S.

L'enfant de mère diabétique
Gaz. Med. de France 5 mars 1969, 76, p;1321-1335

36 - PIKE D.A.

Paredy and the indecence of malades
Lancet 1956, tome I, 818-920

37 - O'SULLIVAN J.B., GELLIS, TENNAY O.D., MAHANC H.

Aspects of birth weight and its influenceng variables
An. Jour obst. gyn. 1965, 98, 1023-1029

Festational blood glucose level in normal and podentially diabetic women related to the birth weight of their enfants
Diabetes 1966, 15, 466, 470

38 - SCHWARTZ D.

Methodes de statistiques à l'usage des médecins et biologistes
Un volume, ed. Med. Flammarion

39 - STEINKE J. et DRISCOLL S.G.

The extractible insulin content of pancreas form peduses and infants of diabetic and control mothers
Diabetes, 1965, 14, 573

40 - VAGUE PH

L'insulinémie dans le diabète et les obésités
Thèse de Marseille 1966, 125 p.

41 - WEIL J.P., MAZOU F.

Gros enfants et prédiabète
Soc. Med. Strasbourg 18 dec. 1954

42 - WILSON J.S., and VALLANCE OWEN J.

Congenital deformities and insulin antagonism
Lancet 2, 1940, 1966

oOo

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur AUQUIER

Vu, le Doyen de la Faculté

XAVIER-BICHAT

M. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur AUQUIER

Vu, le Doyen de la Faculté

XAVIER-PICHAT

M. le Professeur PAUTRIER

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET